

Requested document:	JP2001194309 click here to view the pdf document
----------------------------	---

DEVICE FOR READING BIOCHIP

Patent Number:

Publication date: 2001-07-19

Inventor(s): TANAAMI TAKEO

Applicant(s): YOKOGAWA ELECTRIC CORP

Requested Patent: ☐ [JP2001194309](#)

Application

Number: JP20000007724 20000117

Priority Number(s): JP20000007724 20000117

IPC Classification: G01N21/78; C12M1/00; C12Q1/68; G01N21/64; G01N33/53; G01N33/543;
G01N33/566

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To realize a device for reading a biochip, capable of enhancing S/N and reducing a cost. **SOLUTION:** This device for reading the biochip is equipped with a light source for outputting excited light, a dichroic mirror for reflecting or transmitting the excited light, an objective lens for condensing the light reflected or transmitted by the mirror to the biochip and causing fluorescence generated from the biochip to come into the mirror, a photo detecting element for detecting the fluorescence, and a lens for condensing the fluorescence transmitted or reflected by the mirror to the detecting element. The biochip is made up of a transparent substrate relative to excited light and fluorescence, and irradiated by the excited light from the opposite side of the side where a biochip sample is disposed.

Data supplied from the esp@cenet database - I2**Best Available Copy**

Best Available Copy

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-194309

(P2001-194309A)

(43) 公開日 平成13年7月19日 (2001.7.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード [*] (参考)
G 0 1 N 21/78		G 0 1 N 21/78	C 2 G 0 4 3
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A 2 G 0 5 4
C 1 2 Q 1/68		C 1 2 Q 1/68	Z 4 B 0 2 9
G 0 1 N 21/64		G 0 1 N 21/64	F 4 B 0 6 3
33/53		33/53	M

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-7724 (P2000-7724)

(22) 出願日 平成12年1月17日 (2000.1.17)

(71) 出願人 000008507

横河電機株式会社

東京都武蔵野市中町2丁目9番32号

(72) 発明者 田名網 健雄

東京都武蔵野市中町2丁目9番32号 横河電機株式会社内

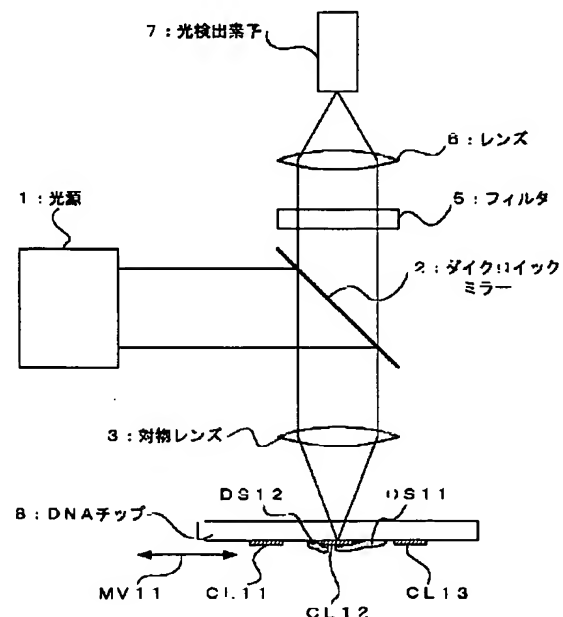
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオチップ読み取り装置

(57) 【要約】

【課題】 S/Nが向上しコストダウンが可能なバイオチップ読み出し装置を実現する。

【解決手段】 励起光を出力する光源と、励起光を反射若しくは透過させるダイクロイックミラーと、このダイクロイックミラーの反射光若しくは透過光をバイオチップに集光しバイオチップで生じた蛍光をダイクロイックミラーに入射させる対物レンズと、蛍光を検出する光検出素子と、ダイクロイックミラーで透過若しくは反射した蛍光を光検出素子に集光するレンズとを備えたバイオチップ読み出し装置において、バイオチップを励起光及び蛍光に対して透明基板で構成し、励起光をバイオチップの試料が配置された側とは反対側から照射する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】励起光を出力する光源と、前記励起光を反射若しくは透過させるダイクロミックミラーと、このダイクロミックミラーの反射光若しくは透過光をバイオチップに集光し前記バイオチップで生じた蛍光を前記ダイクロミックミラーに入射させる対物レンズと、前記蛍光を検出する光検出素子と、前記ダイクロミックミラーで透過若しくは反射した前記蛍光を前記光検出素子に集光するレンズとを備えたバイオチップ読み出し装置において、

前記バイオチップを前記励起光及び前記蛍光に対して透明基板で構成し、前記励起光を前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側から照射することを特徴とするバイオチップ読み取り装置。

【請求項2】前記対物レンズが、液浸型であることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項3】前記対物レンズが、水浸型若しくは油浸型であることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項4】前記対物レンズが、SILであることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項5】光学系を共焦点光学系で構成したことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項6】前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側の表面に反射防止膜を形成したことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項7】前記透明基板の表面に透明電極を形成したことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項8】前記透明電極が、インジウム・スズ酸化膜であることを特徴とする請求項7記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項9】前記試料が、DNAであることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項10】前記試料が、RNAであることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項11】前記試料が、蛋白であることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【請求項12】前記試料が、糖鎖であることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取り装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、DNAチップやプロテインチップ等のバイオチップの読み出し装置に関

し、特にS/Nが向上しコストダウンが可能なバイオチップ読み出し装置に関する。

【0002】

【従来の技術】バイオチップは、例えば、DNAチップは数千から数万種類の既知のDNAの断片を基板上にアレイ状に配置したものである。このようなDNAチップに未知のDNAの断片を流した場合に同じ種類のDNA同士で結合する性質を利用して結合が生じた既知のDNAをバイオチップ読み出し装置を用いて調べることにより、未知のDNAの配列等を特定するものである。

【0003】図5はこのようなバイオチップにおけるハイブリダイゼーションの一例を示す説明図である。図5中“SB01”に示す基板上には図5中“DN01”、“DN02”、“DN03”、“DN04”、“DN05”及び“DN06”に示す6種類のDNAの断片がアレイ状に配置されDNAチップを構成している。

【0004】一方、図5中“UN01”は未知のDNAの断片であり、このDNAの断片は図5中“LM01”に示すように蛍光標識が予め付加されている。このような未知のDNAの断片を前述のDNAチップにハイブリダイズさせることにより、配列が相補的なDNA同士が結合する。

【0005】例えば、図5中“CB01”に示すように図5中“UN01”の未知のDNAの断片は図5中“DN01”に示す既知のDNAの断片と結合する。

【0006】バイオチップ読み出し装置を用いてこのようにハイブリダイズされたDNAチップに励起光を照射し、前記蛍光標識で発生する蛍光を検出することにより、既知のDNAの中でどのDNAと結合したかを識別することができる。

【0007】例えば、図5中“SI01”に示すようなDNAチップを走査した結果のイメージにおいて、図5中“CB01”が生じた部分のみが蛍光を生じるので図5中“LD01”に示す部分のみから蛍光が検出されることになる。

【0008】図6はこのような従来のバイオチップ読み出し装置の一例を示す構成ブロック図である。図6において1はレーザ光源等の励起光を出力する光源、2はダイクロミックミラー、3は対物レンズ、4は複数のセルがアレイ状に配置されたバイオチップであるDNAチップ、5はフィルタ、6はレンズ、7は光電子増倍管(Photomultiplier Tube)等の光検出素子である。

【0009】また、図6中“CL01”、“CL02”及び“CL03”は試料である同一種類のDNAの断片が複数個配置されている前述のセルである。

【0010】光源1の出力光は励起光としてダイクロミックミラー2で反射され、対物レンズ3を介してDNAチップ4上のセルに集光される。例えば、図6中“CL02”に示すセルに対して励起光が照射される。

【0011】そして、励起光によりセルで生じた蛍光は

対物レンズ3を介して平行光になりダイクロイックミラー2を透過し、ダイクロイックミラー2を透過した蛍光はフィルタ5を透過してレンズ6により光検出素子7に集光される。

【0012】また、DNAチップ4は図示しない駆動手段により走査される。例えば、DNAチップ4上の他のセルである図6中“CL01”及び“CL03”に示すセルに対して励起光が照射するように図6中“MV01”に示す方向に走査される。

【0013】この結果、蛍光発光したセルの位置から未知のDNAの配列を特定することができる。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】しかし、未知のDNAの断片をハイブリダイズさせる液体中の混在物やその後の工程等に起因してDNAチップ4上にゴミが付着する。特に当該ゴミが有機系のゴミである場合には励起光によりセルよりも強い蛍光発光を生じてしまうため、この蛍光発光がノイズとなってS/Nが悪化してしまうと言った問題点があった。

【0015】例えば、図7は図6中“CL02”に示すセルの部分を拡大表示した説明図であり、3、4及び“CL02”は図6と同一符号を付してある。図7中“DS01”及び“DS02”に示すようなゴミが付着している場合には図7中“CL02”に示すセルからの蛍光の他に励起光により図7中“LL01”に示すような蛍光が生じてS/Nを悪化させてしまう。

【0016】このため、従来ではバイオチップ読み出し装置に共焦点光学系を用いてセル部分で生じた蛍光のみを検出してゴミで生じる蛍光を除去したり、DNAチップを遮蔽構造とすることによりゴミの付着を防止しているがコストアップとなるのみならず、S/Nの改善が十分ではないと言った問題点があった。従って本発明が解決しようとする課題は、S/Nが向上しコストダウンが可能バイオチップ読み出し装置を実現することにある。

【0017】

【課題を解決するための手段】このような課題を達成するために、本発明のうち請求項1記載の発明は、励起光を出力する光源と、前記励起光を反射若しくは透過させるダイクロイックミラーと、このダイクロイックミラーの反射光若しくは透過光をバイオチップに集光し前記バイオチップで生じた蛍光を前記ダイクロイックミラーに入射させる対物レンズと、前記蛍光を検出する光検出素子と、前記ダイクロイックミラーで透過若しくは反射した前記蛍光を前記光検出素子に集光するレンズとを備えたバイオチップ読み出し装置において、前記バイオチップを前記励起光及び前記蛍光に対して透明基板で構成し、前記励起光を前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側から照射することにより、S/Nが向上しコストダウンが可能になる。

【0018】請求項2記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記対物レンズが、液浸型であることにより、開口数が向上して更にS/Nが向上する。

【0019】請求項3記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記対物レンズが、水浸型若しくは油浸型であることにより、開口数が向上して更にS/Nが向上する。

【0020】請求項4記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記対物レンズが、SILであることにより、開口数が向上して更にS/Nが向上する。

【0021】請求項5記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、光学系を共焦点光学系で構成したことにより、非共焦点光学系の場合よりもS/Nが更に向上する。

【0022】請求項6記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側の表面に反射防止膜を形成したことにより、試料に照射される励起光の光量が増加してS/Nを向上させることが可能になる。

【0023】請求項7記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記透明基板の表面に透明電極を形成したことにより、配列が相補的な試料同士が結合する確率が増加する。

【0024】請求項8記載の発明は、請求項7記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記透明電極が、インジウム・スズ酸化膜であることにより、配列が相補的な試料同士が結合する確率が増加する。

【0025】請求項9記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記試料が、DNAであることにより、ハイブリダイゼーションにより相補的な配列を有する既知のDNAと蛍光標識が付加された未知のDNAが結合して未知のDNAの配列を特定することができる。

【0026】請求項10記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記試料が、RNAであることにより、ハイブリダイゼーションにより相補的な配列を有する既知のRNAと蛍光標識が付加された未知のRNAが結合して未知のRNAの配列を特定することができる。

【0027】請求項11記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記試料が、蛋白であることにより、抗原抗体反応により既知の蛋白と蛍光標識が付加された未知の蛋白が結合して未知の蛋白の配列を特定することができる。

【0028】請求項12記載の発明は、請求項1記載の発明であるバイオチップ読み出し装置において、前記試料が、糖鎖であることにより、抗原抗体反応により既知

の抗体蛋白と蛍光標識が付加された未知の糖鎖が結合して未知の糖鎖の配列を特定することができる。

【0029】

【発明の実施の形態】以下本発明を図面を用いて詳細に説明する。図1は本発明に係るバイオチップ読み出し装置の一実施例を示す構成ブロック図である。図1において1〜3及び5〜7は図6と同一符号を付してあり、8はガラスやプラスチック等の励起光や発生する蛍光に対して透明な基板を用いたDNAチップである。

【0030】また、図1中“CL11”、“CL12”及び“CL13”は試料である同一種類のDNAの断片が複数個配置されている前述のセルであり、図1中“DS11”及び“DS12”はDNAチップ8の図1中“CL12”に示すセルに付着したゴミである。

【0031】光源1の出力光は励起光としてダイクロイックミラー2で反射され、対物レンズ3を介してDNAチップ8のセルに集光される。この時、励起光はDNAチップ8のセルが配置された側とは反対側から照射される。

【0032】例えば、励起光はDNAチップ8の透明な基板を透過して図1中“CL12”に示すセルに対して照射される。

【0033】そして、励起光によりセルで生じた蛍光は対物レンズ3を介して平行光になりダイクロイックミラー2を透過し、ダイクロイックミラー2を透過した蛍光はフィルタ5を透過してレンズ6により光検出素子7に集光される。この時、励起光によりセルで生じた蛍光はDNAチップ8を透過してセルが配置された側とは反対側に出力される。

【0034】また、DNAチップ8は図示しない駆動手段により走査される。例えば、DNAチップ8上の他のセルである図1中“CL11”及び“CL13”に示すセルに対して励起光が照射するように図1中“MV11”に示す方向に走査される。

【0035】このとき、未知のDNAの断片をハイブリダイズさせる液体は図1中“CL12”等に示すセルが配置された側に流されるため、図1中“DS11”や“DS12”に示すゴミはDNAチップ8の基板の内セルが配置された側に付着することになる。

【0036】一方、DNAチップ8の基板の内セルが配置された側と反対側には図1中“DS11”等に示すようなゴミは付着しない。

【0037】この結果、励起光をDNAチップ8のセルが配置された側とは反対側から照射することにより、例えば、DNAチップ8の基板とセルの境界面近傍に励起光を照射させることにより、当該ゴミに起因するノイズ成分となる蛍光を減少させることができる。

【0038】また、バイオチップ読み出し装置にシンプルな光学系で良く、DNAチップ8を遮蔽構造にす必要性はなくなるのでコストダウンを図ることが可能にな

る。

【0039】なお、図1等の説明に際してはバイオチップとしてDNAチップを例示しているが、勿論DNAチップに限定されるものではなく、RNA、蛋白、糖鎖等を透明な基板上にアレイ状に配置したものであっても構わない。

【0040】この場合、RNAはDNAと同じくハイブリダイゼーションにより、また蛋白及び糖鎖等は抗原抗体反応により既知の試料と蛍光標識が付加された未知の試料が結合することになる。

【0041】また、図1に示す対物レンズ3は非液浸型であったが、水浸や油浸等の液浸型であっても構わない。図2は液浸形を用いた場合の図1中“CL12”に示すセルの部分を拡大表示した説明図であり、図2において3、8及び“CL12”は図1と同一符号を付してある。

【0042】図2中“LQ11”は対物レンズ3とDNAチップ8との間に浸された水や油等である。この場合、水や油等の屈折率によりNA（開口数）が向上して更にS/Nが向上する。但し、この場合にはDNAチップ8若しくは対物レンズ3を走査するのではなく励起光自身をビームスキャンする走査方法が適している。

【0043】また、図3は液浸と同等の効果があるSIL（Solid Immersion Lens）を用いた場合の図1中“CL12”に示すセルの部分を拡大表示した説明図である。図3において8及び“CL12”は図1と同一符号を付してあり、9はSILである。この場合も、SILによりNA（開口数）が向上して更にS/Nが向上する。

【0044】また、DNAチップを構成する基板に導電性が必要な場合には透明基板の上にITO（インジウム・スズ酸化膜）等の透明電極を設けていても構わない。DNAはマイナスに帯電しているため、この電極にプラスの電圧を印加することにより、ハイブリダイゼーションを加速することができる。

【0045】また、DNAチップ8の基板の内セルが配置された側と反対側の表面に反射防止膜を設けても構わない。図4は反射防止膜の有無を対比する説明図である。図4において8及び“CL12”は図1と同一符号を付してあり、10は反射防止膜である。

【0046】図4（A）は図1と同一構成であり、図4（B）はDNAチップ8の基板の内セルが配置された側と反対側に反射防止膜10が形成される。図4（A）の場合、図4中“ILO1”に示す入射光に対する図4中“RLO1”に示す反射光の割合が“約4％”であるのに対して、図4（B）の場合、図4中“IL11”に示す入射光に対する図4中“RL11”に示す反射光の割合が“約0.5％”程度にすることができ、DNAチップ8のセルに照射される励起光の光量が増加してS/Nを向上させることが可能になる。

【0047】また、DNAチップ8の基板の内セルが配置された側はドライの状態でも良く、また、ハイブリダイズの液体に浸されたままの状態であっても構わない。

【0048】また、励起光の光源としてはレーザ光源を例示したがレーザ光源であっても、LED、キセノンランプやハロゲンランプ等に白色光源等の非レーザ光源であっても構わない。

【0049】また、バイオチップ読み出し装置の光学系に共焦点光学系を用いれば、ゴミで発生した蛍光をより除去できるため、非共焦点光学系の場合よりもS/Nが更に向上する。

【0050】

【発明の効果】以上説明したことから明らかなように、本発明によれば次のような効果がある。請求項1の発明によれば、励起光をバイオチップの試料が配置された側とは反対側から照射することにより、S/Nが向上しコストダウンが可能になる。

【0051】また、請求項2乃至請求項4の発明によれば、対物レンズに液浸若しくはSILを用いることによりNA（開口数）が向上して更にS/Nが向上する。

【0052】また、請求項5の発明によれば、光学系を共焦点光学系で構成したことにより、非共焦点光学系の場合よりもS/Nが更に向上する。

【0053】また、請求項6の発明によれば、前記バイオチップの試料が配置された側とは反対側の表面に反射防止膜を形成したことにより、試料に照射される励起光の光量が増加してS/Nを向上させることが可能になる。

【0054】また、請求項7及び請求項8の発明によれば、前記透明基板の表面に透明電極を形成したことにより、DNAはマイナスに帯電しているため、この電極にプラスの電圧を印加することにより、ハイブリダイゼーションを加速することができる。

【0055】また、請求項9及び請求項10の発明によれば、試料がDNA若しくはRNAであることにより、ハイブリダイゼーションにより相補的な配列を有する既知の試料と蛍光標識が付加された未知の試料が結合して未知の試料の配列を特定することができる。

【0056】また、請求項11及び請求項12の発明によれば、試料が蛋白若しくは糖鎖であることにより、抗原抗体反応により既知の試料と未知の試料が結合して未知の試料の配列を特定することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係るバイオチップ読み出し装置の一実施例を示す構成ブロック図である。

【図2】液浸形を用いた場合の部分を拡大表示した説明図である。

【図3】SILを用いた場合のセルの部分を拡大表示した説明図である。

【図4】反射防止膜の有無を対比する説明図である。

【図5】バイオチップにおけるハイブリダイゼーションの一例を示す説明図である。

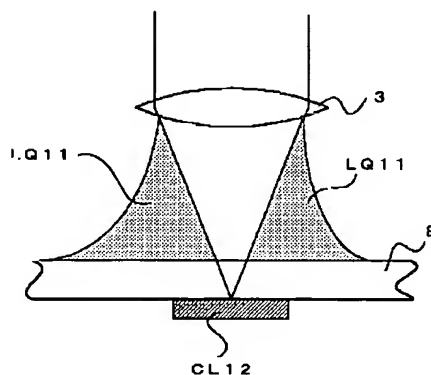
【図6】従来のバイオチップ読み出し装置の一例を示す構成ブロック図である。

【図7】セルの部分を拡大表示した説明図である。

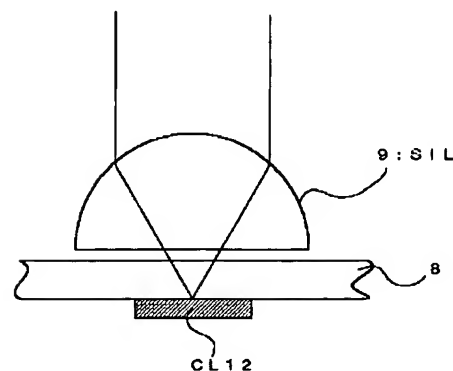
【符号の説明】

- 1 光源
- 2 ダイクロイックミラー
- 3 対物レンズ
- 4, 8 DNAチップ
- 5 フィルタ
- 6 レンズ
- 7 光検出素子
- 9 SIL
- 10 反射防止膜

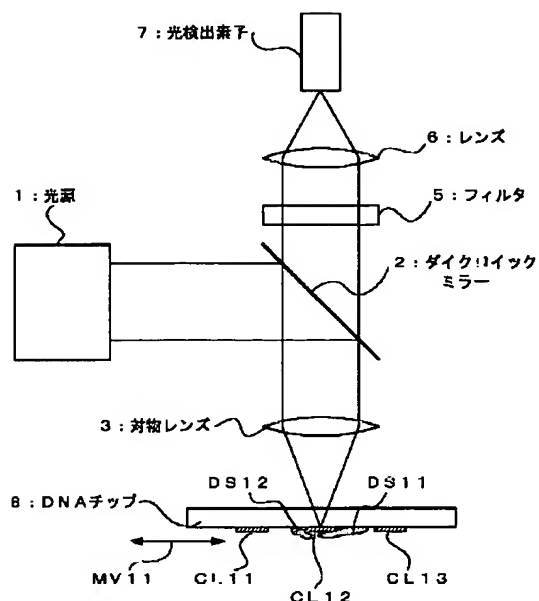
【図2】



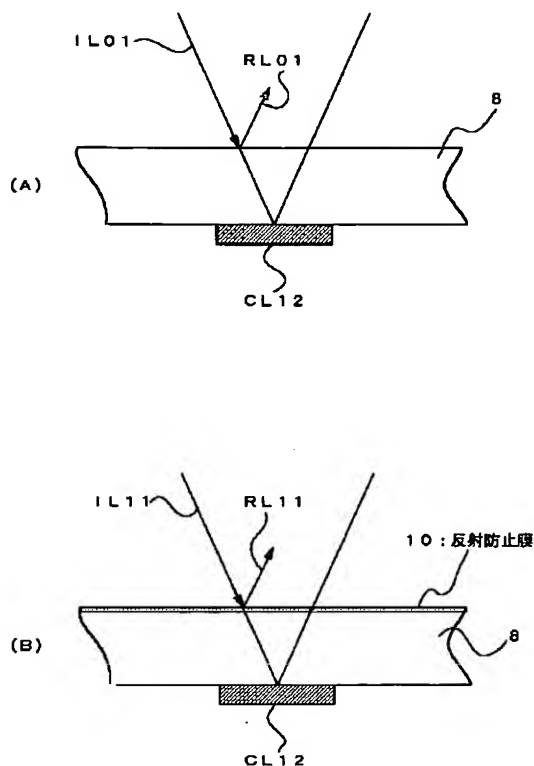
【図3】



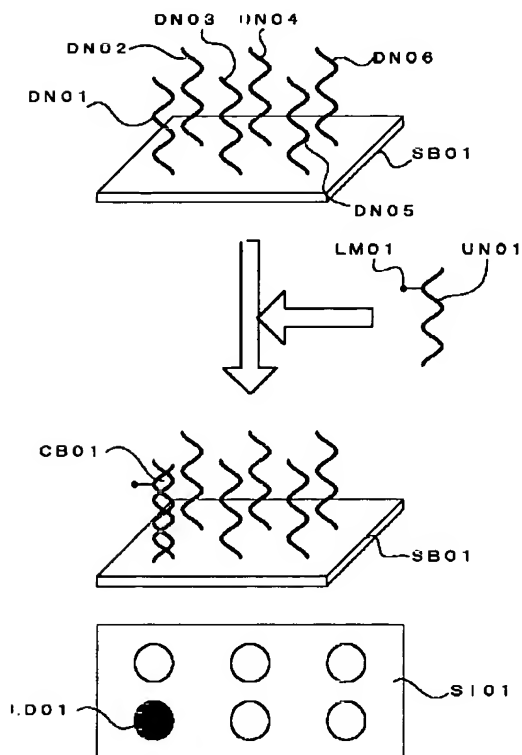
【図1】



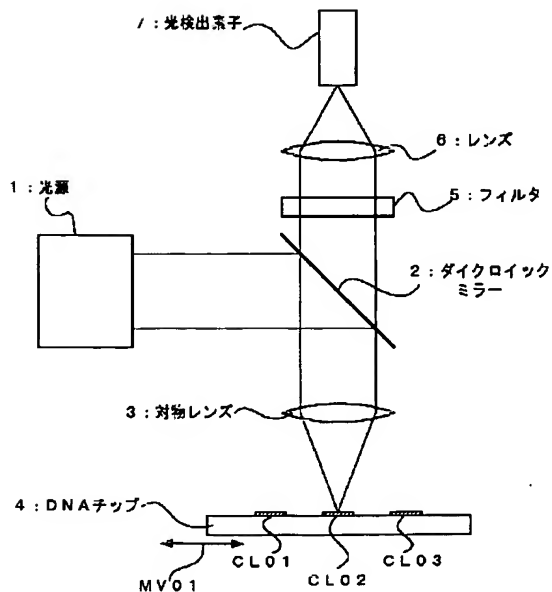
【図4】



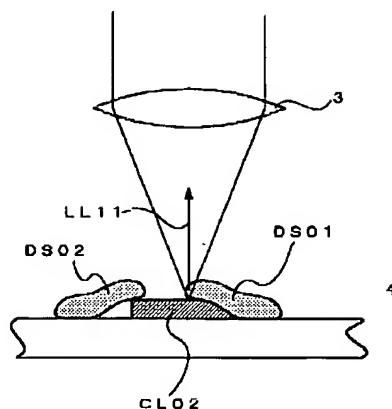
【図5】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

G 0 1 N 33/543
33/566

識別記号

5 0 1

F I

G 0 1 N 33/543
33/566

5 0 1 D

(参考)

Fターム(参考) 2G043 AA01 BA16 CA03 EA01 GA02
GA04 GA08 HA01 HA02 HA15
LA03
2G054 AA06 AB07 BA04 CA22 CA23
EA03 FA17 FA19 FA20 FA21
FA50 FB01 GA04
4B029 AA07 AA23 BB15 BB20 CC03
CC08 FA12 FA15
4B063 QA01 QA13 QA17 QA18 QA19
QQ42 QQ52 QQ79 QR32 QR35
QR38 QR55 QR82 QS34 QS39
QX02